

ANNÉE 1938

THÈSE

N° 226

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean CANDAU

Né le 8 Octobre 1912, à ETAMPES (Seine-et-Oise)

Contribution à l'Etude

du

Phényléthylbarbiturate de quinine

utilisé comme

hypnotique et neuro-sédatif

Président : M. GUILLAIN, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938
—

THÈSE

N°
—

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean CANDAU

Né le 8 Octobre 1912, à ETAMPES (Seine-et-Oise)

Contribution à l'Etude

du

Phényléthylbarbiturate de quinine

utilisé comme

hypnotique et neuro-sédatif

Président : M. GUILLAIN, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1938

I. — Professeurs

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRE
Pathologie médicale et générale	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	N...
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
	LAIGNEL-
	LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	Marcel LABBE.
	CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoulLEt
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	LEVY-SOLAL.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Assistance médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire	MELON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	DE GAUDART
BARIETY	Pathologie médicale.	D'ALLAINES
BENARD Henri.	Pathologie médicale.	DE GENNES ...
BERNARD Et.	Pathologie médicale.	GAYET
BESANÇON (J.)	Hydrologie.	GIROUD
BOULIN	Pathologie médicale.	HAGUENAU ...
BULLIARD	Histologie.	HALPHEN
CATHALA	Pathologie médicale.	HAZARD
COSTE	Pathologie médicale.	HUGUENIN ...
FEY	Pathologie médicale.	JOANNON ...
DOGNON	Physique.	LACOMME ...
FUNCK-	Urologie.	LANTUEJOUL .
BRENTANO		LAROCHE Guy.
GASTINEL	Pathologie chirurgicale.	LELONG
GAILLARD	Parasitologie.	
CHEVALLIER .	Bactériologie.	

MM.	
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{me} J.)	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
QBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-	
DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.

MM.	
PIEDELIEVRE ..	Médecine légale
PORTES	Obstétrique.
RENARD (L.) ..	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-	
BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.

MM.	
LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale
LEDOUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-	
LEMAIRE	Parasitologie.
PHILIBERT	Bactériologie
VAUDESCAL ...	

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale
AUBERTIN	
BRULE	
CHABROL	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR	
VALLERY-	
RADOT	
SEZARY	

MM.	
BASSET	} Clinique chirurgicale
BROcq	
CADENAT	
GATELLIER ...	
HEITZ-BOYER ..	
MOURE	
QUENU	
SCHWARTZ ...	
VELTER	} Clinique obstétricale
ECALLE	
LE LORIER ...	
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.	
CHAILLET-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES GRANDS-PARENTS

A MA MERE

Qui me prodigua toujours ses soins
attentionnés et dont la noblesse de
sentiments nous fut d'un précieux
exemple.

A MON PERE

Qui fut pour moi un exemple de
générosité et d'énergie, de travail et
de droiture.

Faible témoignage de mon affection et de mon infinie
reconnaissance pour les sacrifices qu'ils se sont imposés
pendant mes études médicales.

A MA SŒUR

En témoignage de mon affection.



A MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de la Salpêtrière

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR H. BUSQUET
Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a guidé dans ce modeste travail.

Qu'il trouve ici, avec tous nos remerciements, l'expression de notre infinie reconnaissance pour tous les conseils qu'il nous a prodigués et pour le précieux enseignement dont il nous a fait bénéficier.

A MON ONCLE

MONSIEUR LE DOCTEUR FÉLIX RICHAULT

En reconnaissance de ses conseils
éclairés.

A MON COUSIN

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE RICHAULT

MEIS ET AMICIS

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A MES MAITRES DANS LES HÔPITAUX

MESSIEURS LES PROFESSEURS :

SERGEANT,	<i>Hôpital de la Charité.</i>
OMBREDANNE,	<i>Hôpital des Enfants-Malades.</i>
SCHWARTZ,	<i>Hôpital Necker.</i>
GRENET,	<i>Hôpital Bretonneau.</i>
HALBRON,	<i>Hôtel-Dieu.</i>
GUILLAIN,	<i>Hôpital de la Salpêtrière.</i>
LAIGNEL-LAVASTINE,	<i>Hôpital de la Pitié.</i>
LEMIERRE,	<i>Hôpital Claude-Bernard.</i>
VIGNES,	<i>Hôpital des Enfants Assistés.</i>
GOUGEROT,	<i>Hôpital Saint-Louis.</i>
LOEPER,	<i>Hôpital Saint-Antoine.</i>
MARION,	<i>Hôpital Necker.</i>
CLAUDE,	<i>Hôpital Sainte-Anne.</i>
LEMAITRE	<i>Hôpital Lariboisière.</i>
TERRIEN,	<i>Hôtel-Dieu.</i>

Contribution à l'étude
du phényléthylbarbiturate de quinine
utilisé comme hypnotique et neuro-sédatif

INTRODUCTION

Il est hors de doute, que depuis une vingtaine d'années, la période bouleversée que nous traversons, marquée d'abord par la guerre mondiale, puis par cet après-guerre caractérisé par l'instabilité, la vie fiévreuse et agitée, le désir de vivre toujours plus vite, surtout dans les grandes agglomérations, ont créé un déséquilibre nerveux, chez la plupart de nos contemporains.

Aussi l'usage des sédatifs nerveux et des hypnotiques, en particulier, est-il devenu de plus en plus courant pour lutter contre les symptômes morbides présentés par ces malades.

Parmi les hypnotiques, précieux médicaments auxiliaires du médecin, les barbituriques sont de grande valeur thérapeutique. Pourtant, en raison de leur toxicité parfois assez proche de la dose active, il est rationnel de chercher un dérivé moins toxique dans lequel l'action de la Malonylurée soit potentialisée.

En effet, des inconvénients non négligeables peu-

vent accompagner la prise de composés barbituriques et nombreux sont les auteurs qui les ont décrits et signalés.

Ce sont d'abord principalement des signes d'intolérance qui se manifestent dès le commencement du traitement.

Ce sont surtout des phénomènes de dépression ou d'exaltation psychomotrice ; il peut même y avoir coexistence entre cette dépression et cette exaltation.

Ce sont ensuite, des nausées et de la constipation.

Mais les plus fréquentes sont les manifestations dépressives. Elles se traduisent par un état de somnolence très caractérisée, mais qui peut toutefois rester à l'état de phénomène isolé.

Montant encore dans la gamme de ces phénomènes, nous trouvons une sorte d'ivresse, accompagnée d'embarras de la parole et d'abattement.

Enfin, par administration de doses très fortes, il n'est pas rare de voir survenir une véritable impotence.

D'autre part, certains malades ne peuvent jamais s'accoutumer à l'usage des barbituriques, et l'état de somnolence constant dans lequel les met l'absorption du médicament empêche de continuer cette médication ; ou bien alors, on ne pourrait administrer que des doses nettement insuffisantes pour être actives.

Un autre inconvénient des barbituriques réside également en l'apparition de manifestations articulaires à type rhumatismal que BÉRIEL, de Lyon, a fait entrer dernièrement dans le cadre du barbiturisme chroni-

que, en insistant sur ce fait que des petites doses journalières répétées longtemps suffisaient à déclencher des ankyloses douloureuses des épaules.

Enfin, il arrive de voir survenir des accidents cutanés (érythrodermie avec éruptions polymorphes) et des accidents des muqueuses.

C'est avec le souci d'étudier un composé dérivé de la Malonylurée, permettant de réaliser l'effet thérapeutique avec une dose faible de barbiturique, que nous avons entrepris ce travail.

A cet égard, H. BUSQUET et Ch. VISCHNIAC avaient déjà signalé, par de récents travaux, l'originalité toute spéciale du phényléthylbarbiturate de quinine, et il nous a semblé intéressant, tant au point de vue expérimental que clinique, d'en poursuivre l'étude.

Il existe déjà un certain nombre de marques pharmaceutiques, allemandes ou françaises, relatives à des combinaisons ou à des mélanges de quinine et de malonylurée. Notre travail a été réalisé en dehors de tous ces produits et concerne exclusivement un corps défini, cristallisé, que tout pharmacien peut préparer, s'il le veut bien, sur prescription magistrale du médecin. C'est dire qu'aucune marque actuelle ou future n'aura le droit de s'autoriser spécialement de nos résultats.

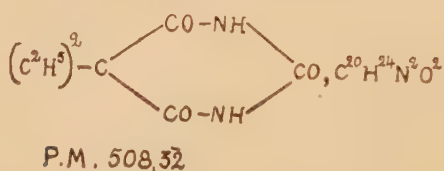
HISTORIQUE

La Malonylurée (ou acide barbiturique) fut obtenue par FISCHER et VON MERING, en 1903. C'est à partir de cette substance qu'ont été préparés tous les dérivés barbituriques, par fixation de deux alcoyles identiques ou différents : éthyl, méthyl, allyl, propyl, phényl, butyl. Rappelons, à cet égard, que CARNOT et TIFFENEAU ont montré que le pouvoir hypnotique des dérivés disubstitués, asymétriques, est plus élevé que celui des disubstitués symétriques.

La diéthylmalonylurée, réalisée en 1903 par BAYER, fut le chef de la série des dérivés alcoylés. Ensuite apparurent la phényléthyl, la phénylméthyl et la diallylmalonylurée. En 1921, les travaux de TIFFENEAU contribuèrent à mettre en valeur l'acide Butyléthylbarbiturique, trois fois plus actif que la diéthylmalonylurée.

On s'attacha, par ailleurs, à l'étude des combinaisons des dérivés alcoylés de la Malonylurée, avec des bases, telles que la soude ou la diéthylamine, et avec les alcaloïdes qui ont une basicité suffisante. A cet égard, MERCK, de Darmstadt, avait obtenu le dipro-

pylbarbiturate et le diéthylbarbiturate de quinine. Ce dernier corps cristallise en fines aiguilles, il renferme 63,78 % de quinine et 36,22 % de diéthylbarbiturate ; il est de saveur amère, peu soluble dans l'eau (1/5.000) soluble dans l'alcool, le chloroforme, avec un point de fusion à 132°. Il correspond à la formule suivante :



En 1933, F. MERCIER et J.-H. MERCIER ont réussi à combiner la spartéine, aux acides barbituriques di-substitués, réalisant ainsi un éthylphénylbarbiturate et un méthylphénylbarbiturate neutres de spartéine.

En 1935, H. BUSQUET et Ch. VISCHNIAC, reprenant l'étude du phényléthylbarbiturate de BAYER, ont pensé que la Yohimbine pouvait également se fixer sur les dérivés de la Malonylurée et ont réussi, en effet, à réaliser le phényléthylbarbiturate de Yohimbine (*Société de Thérapeutique*, 18 mars 1935).

Nous signalerons également pour mémoire l'utilisation en clinique de mélange de quinine et de phényléthylmalonylurée.

II

PREPARATION

Le phényléthylbarbiturate de quinine est très facile à préparer. On dissout au bain-marie 25 grammes d'hydrate de quinine dans 66 grammes d'alcool à 80°. On filtre. D'autre part, on dissout au bain-marie avec un réfrigérant à reflux 13 gr. 3 d'acide phényl-éthyl barbiturique dans 66 grammes d'alcool à 80°. Cette dernière solution chaude est versée dans celle de quinine.

On mélange soigneusement et on abandonne à la cristallisation pendant 24 heures.

Le produit cristallise en houppes mamelonnées. Les cristaux sont essorés, redissous dans l'alcool chaud, puis on laisse de nouveau cristalliser pendant 24 heures. On essore de nouveau les cristaux, puis on lave une fois à l'éther pur et on laisse sécher à l'air sur un papier filtre.

On a pu ainsi obtenir le phényléthylbarbiturate de quinine à l'état pur, présentant des propriétés physico-chimiques nettement définies.

Il fond au bloc Maquenne à 182°, 183°.

Il cristallise anhydre, et séché à l'étuve à 100° pendant 3 heures, il ne perd pas de son poids.

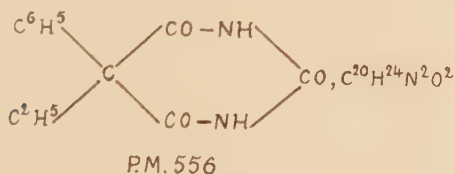
Il se dissout dans l'alcool concentré et surtout dans le chloroforme, mais il est très peu soluble dans l'eau et l'éther.

III

COMPOSITION

Le phényléthylbarbiturate de quinine est formé par la combinaison d'une molécule de quinine anhydre et d'une molécule d'acide phényléthylbarbiturique.

Il correspond par conséquent à la formule suivante :



Il renferme 58,2 % de quinine et 41,7 % d'acide barbiturique. En effet, le dosage des constituants de ce composé peut être effectué comme nous allons l'exposer :

Dosage de la quinine.

On pèse 2 grammes de phényléthylbarbiturate de quinine réduit en poudre, que l'on délaye avec 10 cc.

de soude à 15 p. 100. On transvase dans une ampoule à décanter, en ayant soin de bien rincer la capsule à plusieurs reprises avec quelques centimètres cubes d'eau, et d'ajouter les eaux de lavage à la suspension alcaline.

On épuise le liquide alcalin avec 50 puis 30, puis 20 centimètres cubes d'éther.

Les solutions éthérées sont réunies dans une ampoule à décantation. Après avoir lavé l'éther avec 3 centimètres cubes, on soutire l'eau de lavage. On verse l'éther dans une capsule tarée, l'éther est évaporé, on sèche le résidu à l'étuve à 100° et on pèse. On trouve généralement un chiffre approchant 1 gr. 20.

Le chiffre théorique pour la quinine anhydre étant de 1 gr. 16, il y a une petite quantité d'acide barbiturique entraînée.

Dosage de l'acide phényléthylbarbiturique.

On délaye 2 grammes de phényléthylbarbiturate de quinine dans 20 grammes d'eau, contenant un léger excès d'acide chlorhydrique. On laisse digérer la poudre à froid pendant 15 minutes par l'eau acidulée. On filtre, sur un filtre taré, puis le précipité est lavé jusqu'à élimination complète d'acide chlorhydrique, séché à l'étuve à 100° et pesé.

On trouve généralement 40,5 p. 100, alors que le pourcentage théorique est de 41,7 p. 100.

L'acide barbiturique est partiellement hydrolysé

par l'acide chlorhydrique, mais cependant le rendement est voisin du rendement théorique.

D'ailleurs il est à noter que l'hydrolyse de l'acide barbiturique par les acides minéraux est fonction de la concentration de l'acide, de la température et de la durée de l'opération.

En opérant au bain-marie, en milieu suffisamment acide, on arrive même à hydroliser entièrement l'acide barbiturique et à faire disparaître par conséquent le précipité.

IV

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

Nous avons pu réaliser cette étude grâce à l'obligeance de M. le professeur agrégé H. BUSQUET, qui a bien voulu nous diriger dans nos travaux.

1° TOXICITE

Elle a été étudiée chez le rat, le lapin, et le chien chloralosé, auxquels le produit a été injecté par voie intra-veineuse.

La préparation injectée était une solution à 2 p. 100. dans l'alcool à 40 degrés. On est arrivé ainsi à la dose mortelle de 0 gr. 05 par kilogramme de poids corporel chez ces divers animaux; cette dose provoque une mort à peu près immédiate.

On peut penser d'ailleurs, que dans la toxicité de la solution alcoolique, l'alcool intervient pour une part, d'autant plus qu'on utilise la voie intra-veineuse.

Chez le lapin et chez le rat, la dose de 0,03 cgr. par kilo provoque un état soporeux qui dure quelques heures sans entraîner la mort.

Par voie sous-cutanée, la dose toxique est de 0,40 cgr. par kilogramme, chez le lapin.

2° ACTION HYPNOTIQUE

Nous avons étudié les effets hypnotiques du produit chez les mammifères et les poissons.

Chez le lapin, on injecte par voie sous-cutanée 0,08 cgr. du produit par kilo; on obtient alors un endormissement net, la durée du sommeil est assez brève et ne dépasse pas une demi-heure.

Chez le chien et le rat, la dose hypnotique par voie intra-veineuse est de 0,03 cgr. par kilo.

La durée du sommeil, chez le chien est de 3 heures environ.

L'action hypnotique a été étudiée chez les poissons de la manière suivante :

Nous avons immergé des cyprins dans l'eau ordinaire additionnée de phényléthylbarbiturate de quinine, de façon à réaliser une solution à 0,40 p. 1.000. Au bout d'une heure, les poissons ne présentent plus de mouvement, mais si on les soumet à une excitation mécanique, ils réagissent. Il semble donc qu'ils se trouvent dans un état tout à fait comparable au sommeil des mammifères. Si on prolonge l'expérience, il se produit une véritable anesthésie.

Il était intéressant à la suite de ces expériences de comparer les doses hypnotiques du phényléthylbarbiturate de quinine et celles de la phényléthylmalonylu-

rée non combinée à l'alcaloïde. Dans la solution aqueuse de phényléthylbarbiturate de quinine à 0,40 cgr. pour 1.000, on trouve 0,16 cgr. de phényléthylmalonylurée. Or, l'expérience réalisée dans les mêmes conditions montre que cette dose de barbiturique est totalement inactive. Il faut 0,33 cgr. de phényléthylmalonylurée seule pour obtenir l'effet provoqué par les 0,40 cgr. de phényléthylbarbiturate. Tout se passe donc comme si l'action de la phényléthylmalonylurée était renforcée dans la proportion de 1 à 2.

Ces résultats ont d'ailleurs été confirmés par A. SZTANKAY et L. BÖSZE.

La combinaison de l'acide phényléthylbarbiturique avec la quinine permet donc d'obtenir l'hypnose avec des doses deux fois plus faibles de barbiturique.

A la suite de ces expériences, il convient de signaler que l'immersion dans l'eau ordinaire permet aux poissons traités de se débarrasser de l'hypnotique et de récupérer complètement leur mobilité.

3° ACTION CARDIAQUE

Le phényléthylbarbiturate de quinine a été administré à des chiens chloralosés, à thorax ouvert et soumis à la respiration artificielle, dont on inscrivait la pression artérielle et les contractions du cœur *in situ*. La solution injectée était à 2 p. 100, préparée extemporanément dans l'alcool à 40°.

Par voie intra-veineuse, à la dose de 0,01 cgr. par kilo, le phényléthylbarbiturate de quinine provoque une augmentation de l'amplitude des battements cardiaques (fig. 1), par contre on obtient un affaiblissement avec 0 gr. 03.

Par injection sous-cutanée, le phényléthylbarbiturate de quinine augmente très nettement l'amplitude des contractions cardiaques. même à dose de 0,03 cgr. et de 0,05 cgr. par kilo.

Cet effet se manifeste progressivement et atteint toute sa valeur au bout de 20 à 30 minutes après l'injection.

Par cette voie, le produit est donc cardio-tonique, même à dose élevée.

4° ACTION VASO-DILATATRICE

Nous retrouvons avec le phényléthylbarbiturate de quinine la confirmation très nette de l'action vasodilatatrice de la quinine, déjà étudiée par CHIRONE, KOBERT, THOMSON, NELSON, Raymond HAMET, et H. BUSQUET.

Toute substance vaso-dilatatrice doit normalement provoquer de l'hypotension; or, il en est bien ainsi avec le phényléthylbarbiturate de quinine, comme le prouve l'expérience chez le chien.

Par voie intra-veineuse, à la dose de 0,01 cgr. par kilogramme d'animal, il fait baisser la pression arté-

rielle; à des doses plus fortes, l'hypotension atteint des proportions considérables.

Par voie sous-cutanée, l'administration de 0,03 à 0,05 cgr. par kilogr. d'animal (dose cardio-tonique) provoque au bout de 15 à 20 minutes, une baisse notable et prolongée de la pression artérielle.

Reste à prouver que cette hypotension est causée par une vaso-dilatation. La comparaison des actions s'exerçant simultanément sur le cœur et sur la pression artérielle permet de fournir cette preuve. En effet, les faibles doses intra-veineuses de 0,01 cgr. par kilo, qui non seulement n'affaiblissent pas le cœur mais le renforcent, produisent une chute de la pression, ce qui ne peut s'expliquer que par une dilatation des vaisseaux. Par voie sous-cutanée, le produit, même à doses élevées, renforce également le cœur, en même temps qu'il fait baisser la tension. La coexistence de ces deux phénomènes prouve avec évidence que les vaisseaux se sont dilatés.

D'après ce qui précède, on pourrait croire qu'en raison de cette action vaso-dilatatrice, le volume des organes splanchniques doit augmenter pendant qu'apparaît l'hypotension. En réalité, il n'en est rien; le volume du rein et celui de la rate diminuent pendant que s'accomplit la chute de la pression artérielle, probablement parce que ces organes subissent passivement la conséquence de l'hypotension générale. La vaso-dilatation paraît siéger principalement sur les vaisseaux des membres, comme les expériences de Raymond HAMET semblent l'indiquer.

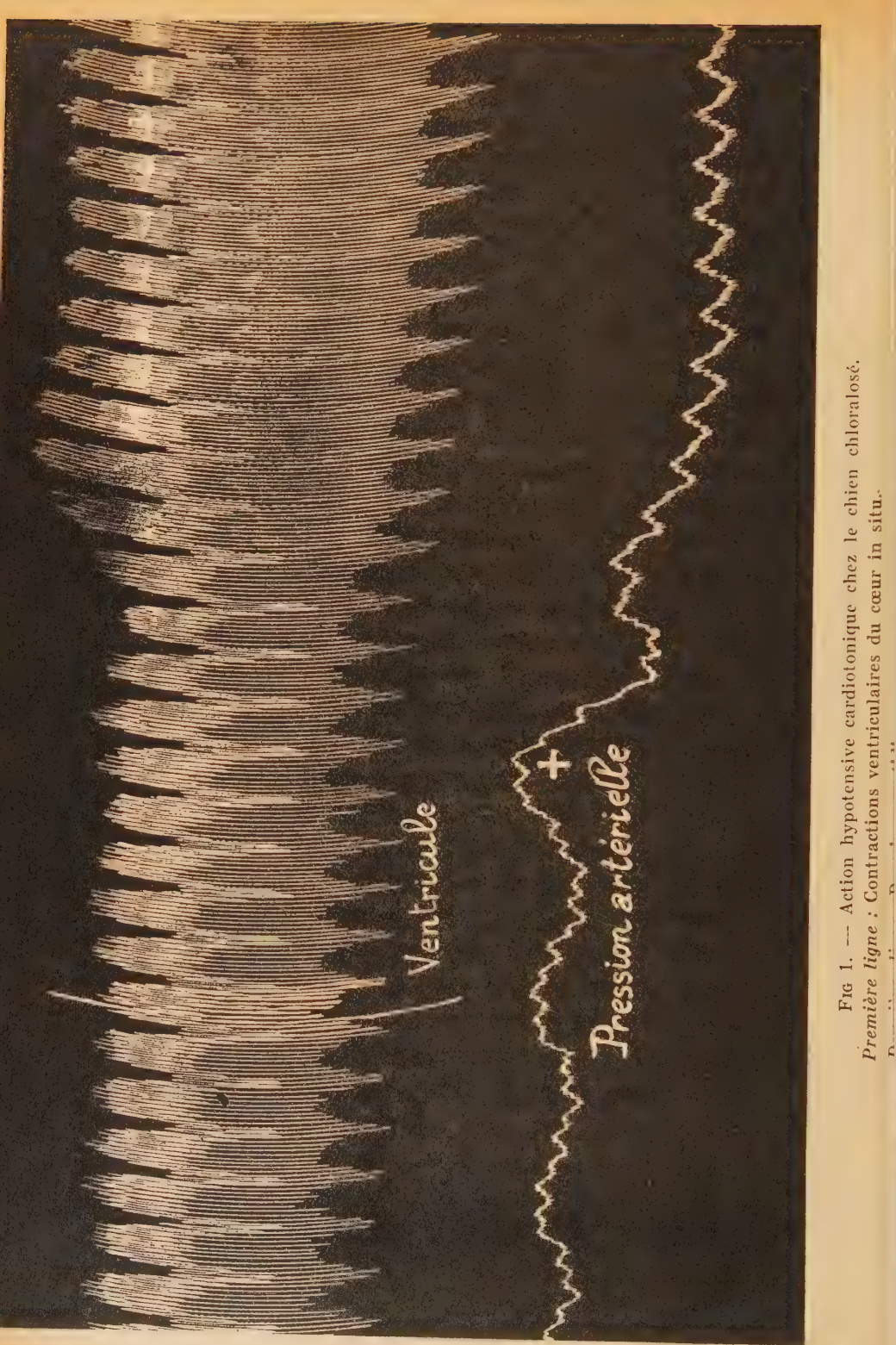


Fig 1. --- Action hypotonique cardiotonique chez le chien chloralosé.
Première ligne : Contractions ventriculaires du cœur in situ.

L'action du phényléthybarbiturate de quinine sur le cœur et sur la pression artérielle est mise en évidence sur le graphique ci-contre.

5° ACTION SUR LES ORGANES A FIBRES LISSES ET STRIES

Nous avons également étudié l'action du phényléthybarbiturate de quinine sur les organes à fibres lisses.

Le relâchement qu'ils produisent sur les muscles vasculaires permettait de supposer qu'un effet semblable allait se retrouver sur les organes à fibres lisses.

Des fragments d'intestin et d'utérus de lapin ont été entretenus en survie dans du liquide Tyrode. L'addition de 0,01 cgr. du dérivé barbiturique à 100 grammes de liquide nourricier provoque l'arrêt des contractions et une chute importante du tonus (fig. 2).

D'autre part, des expériences réalisées sur le muscle dorsal énervé de la sangsue nous ont permis de vérifier la mise en activité rythmique de ce muscle, soumis à l'action du phényléthybarbiturate de quinine.

Quand cette rythmicité, mise en évidence sur le graphique ci-contre (fig 3), est apparue, elle reste profondément ancrée dans le muscle, puisqu'elle se prolonge pendant 7 à 8 heures et qu'elle résiste au chlorure de potassium qui, on le sait, arrête constamment et instantanément les activités rythmiques musculaires.

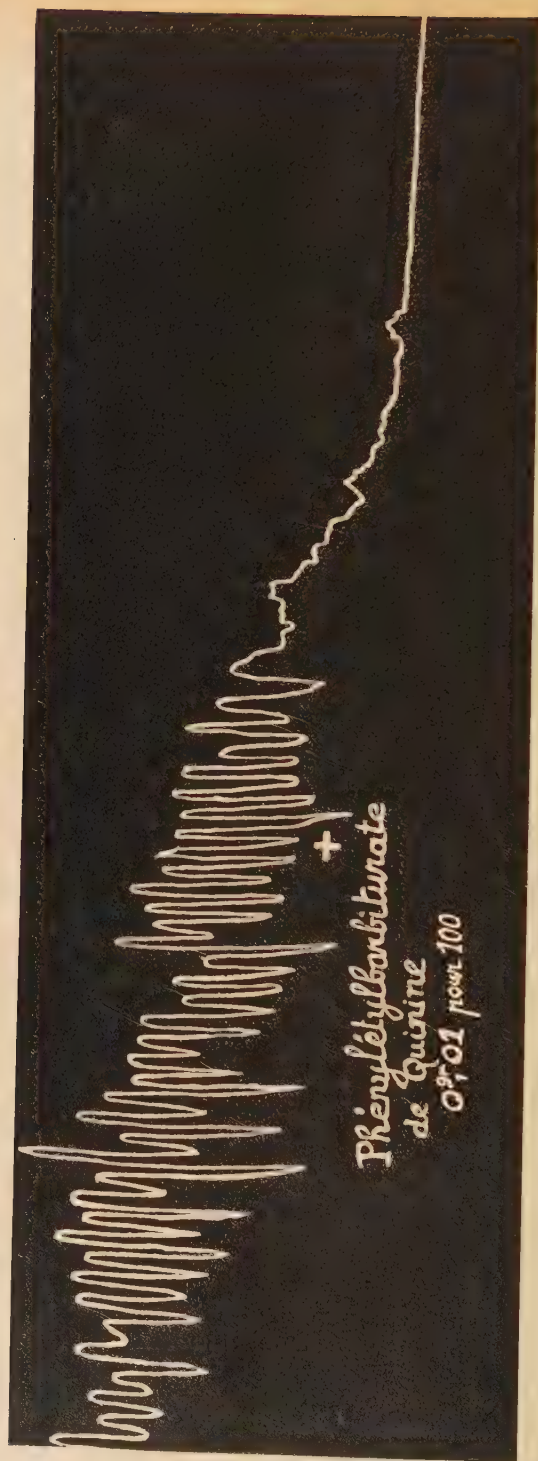


FIG. 2. — Action du phényléthylbarbiturate de quinine sur l'intestin isolé de lapin, en survie dans le liquide de Tyrode (méthode de Magnus).
En +, addition de 0,01 gr. de phényléthylbarbiturate de quinine à 100 gr. de liquide nourricier. Disparition des contractions et chute du tonus.

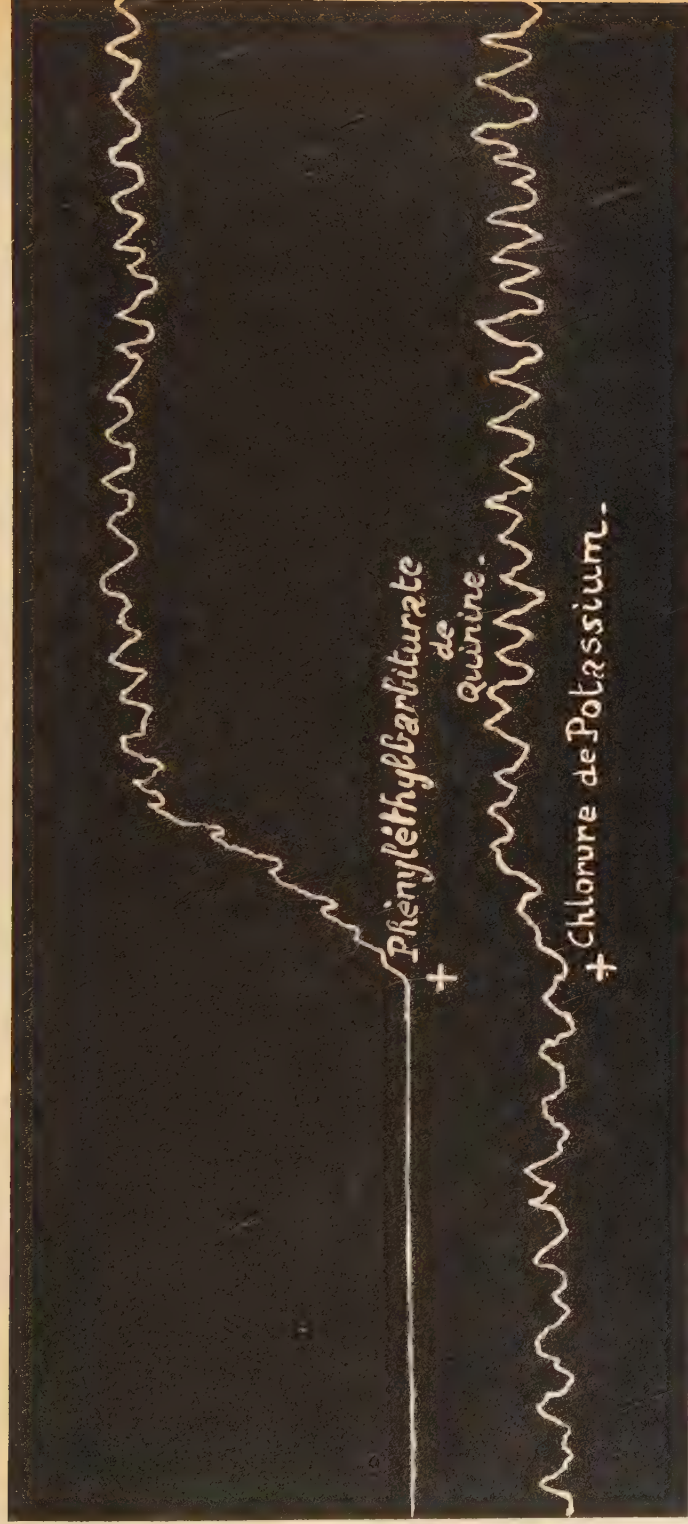


FIG. 3. — Action du phényléthylbarbiturate de quinine sur le muscle dorsal
énergé de sangsue.

Première ligne : Ligne droite lorsque le muscle est simplement immergé dans le liquide de Ringer ordinaire, en + phényléthylbarbiturate de quinine à 0,10 egr. p. 1.000. Les contractions rythmées apparaissent avec forte augmentation de tonus.

Deuxième ligne (suite de la première) : Contractions rythmées. En + chlorure de potassium ; les contractions rythmiques persistent.

6° ACTIONS DIVERSES

Enfin, nous signalerons que le phényléthylbarbiturate de quinine n'influence ni la digestion, ni la respiration chez les animaux en expérience.

Administré par les veines à fortes doses, il produit de l'hématurie, chez le chien et le rat. Chez ce dernier animal, on observe, en outre, une congestion très marquée des testicules. Cette réaction se produit, d'ailleurs, avec d'autres dérivés de la quinine.

Le phényléthylbarbiturate de quinine est légèrement antithermique, il fait baisser d'un degré environ la température du lapin, mis en hyperthermie par le dinitrophénol. Cet effet pourrait expliquer l'efficacité du produit contre l'insomnie fébrile chez l'homme, comme nous le verrons plus tard.

De cette étude pharmacodynamique du phényléthylbarbiturate de quinine, plusieurs particularités méritent tout spécialement d'être retenues : 1° l'EFFET HYPNOTIQUE qui présente cette particularité importante de se réaliser avec une dose faible de barbiturique; 2° l'EFFET HYPOTENSEUR par vaso-dilatation qui est intéressant pour un hypnotique, puisque l'hypertension est un facteur d'insomnie; 3° l'ACTION MODÉRATRICE SUR LA MOTRICITÉ INTESTINALE, particulièrement avantageuse dans beaucoup d'insomnies d'origine digestive où l'intestin présente un péristaltisme exagéré; 4° l'ACTION ANTI-THERMIQUE qui interviendra favorablement dans l'insomnie fébrile.

V

ETUDE CLINIQUE DU PHENYLETHYLBARBITURATE DE QUININE

Nous avons étudié les effets cliniques du phényl-éthylbarbiturate de quinine chez les malades à l'hôpital d'Etampes et dans le service de M. le Professeur LOEPER à l'Hôpital Saint-Antoine.

Nos observations se rapportent aux insomnies nerveuses, aux insomnies douloureuses, aux insomnies fébriles intéressant l'appareil respiratoire ou cardiovasculaire et à l'épilepsie.

Les dérivés barbituriques ont une valeur hypnotique indiscutée et cliniquement éprouvée, néanmoins, le phényléthylbarbiturate de quinine présente sur ces dérivés de la malonylurée quelques avantages.

Beaucoup de malades supportent parfaitement des doses élevées de phényléthylmalonylurée, mais il en est d'autres chez lesquels elle provoque de la dépression psycho-motrice et de la somnolence. Dans ces derniers cas nous avons constaté fréquemment que la substitution du phényléthylbarbiturate de quinine à la phényléthylmalonylurée fait disparaître ces inconvénients.

Ceci résulte très vraisemblablement de la faible dose de barbiturique administrée sous la forme de cette combinaison.

Dans nos observations nous avons obtenu le sommeil avec des doses de 0,05 cgr. à 0,15 cgr. de phényl-éthylbarbiturate de quinine, c'est-à-dire avec des doses correspondant soit à 0,02 cgr., soit à 0,06 cgr. de phényléthylmalonylurée, doses qui avec ce dernier barbiturique ne sont généralement pas hypnotiques chez l'homme.

Dans le domaine de la clinique, comme dans le domaine du laboratoire, tout se passe comme si l'action de la phényléthylmalonylurée était potentialisée par sa combinaison à la quinine.

Nous n'avons pas seulement essayé le médicament chez les insomniaques, mais aussi chez les épileptiques. Chez ces malades déjà traités par la phényléthylmalonylurée seule nous avons substitué au médicament antérieur le phényléthylbarbiturate de quinine.

Puis progressivement nous avons diminué la dose de phényléthylbarbiturate de quinine et de ce fait, la dose de barbiturique, nous n'avons cependant vu réapparaître ni accès, ni vertige. Ces dernières constatations nous ont permis de conclure que le phényléthylbarbiturate de quinine avait une action anti-épileptique au moins égale et parfois supérieure à celle de la phényléthylmalonylurée seule.

En effet, chez deux de ces malades les crises et les vertiges ont été complètement supprimés avec une

dose de phényléthylbarbiturate de quinine renfermant moitié moins de barbiturique que la dose de malonylurée antérieurement administrée.

La tension artérielle n'a nullement été influencée par un traitement prolongé. Nous n'avons eu à enregistrer ni ralentissement du pouls, ni de la respiration.

Nous n'avons jamais observé ni de troubles digestifs, ni de modifications de l'excrétion urinaire, sauf peut-être une certaine polyurie.

1° INSOMNIES NERVEUSES

Les insomnies dues à une hyperexcitabilité anormale du système nerveux sont les plus importantes. Elles peuvent être dues à des altérations organiques des centres, à des infections ou des intoxications, ou bien encore à une surexcitation d'origine fonctionnelle. Ces dernières comprennent toutes les insomnies, dites nerveuses, par surmenage, chagrin, émotion violente, fatigue cérébrale ou idée fixe. Ce groupe est excessivement important, car il s'agit de malades chez lesquels on se trouve parfois en présence d'un véritable cercle vicieux, l'insomnie exaspérant l'agitation, l'agitation entretenant l'insomnie, l'anxiété empêchant le sommeil et le manque de sommeil exagérant les sensations organiques pénibles des anxieux.

Nous relaterons ici des observations de malades, chez lesquels l'emploi du phényléthylbarbiturate de quinine a donné des résultats intéressants.

OBSERVATION I

M. Pill..., 45 ans, s'est présenté à la consultation pour amaigrissement progressif. On pose le diagnostic d'insomnie permanente consécutive à du surmenage, avec état dépressif, anorexie, constipation, asthénie, amaigrissement. On prescrit par pilules de 0,05 egr., le phényléthylbarbiturate de quinine, à la dose quotidienne de 0,10 egr., soit 4 egr. de phényléthylmalonylurée.

Nous revoyons le malade après quinze jours de traitement; il nous déclare que le traitement que nous lui avons conseillé a ramené le sommeil dès les premiers jours, et qu'il dort actuellement 7 à 8 heures par nuit, d'un sommeil paisible et réparateur.

Nous constatons, en effet, que son état général est très amélioré, qu'il a repris des forces et du poids, et qu'il peut immédiatement reprendre son travail.

OBSERVATION II

H..., Charles, 35 ans, a été amené à l'hôpital pour des idées délirantes de persécution déterminant des réactions pantophobiques.

Le malade présentait le tableau clinique de la grande anxiété : yeux exorbités, grincement de dents, sueurs profuses, brusquement il se jetait contre les murs, cherchait à mordre, lançait au hasard bras et jambes.

La situation était si grave, qu'on dut recourir à la scopolamine morphine.

Les jours suivants, les phénomènes anxieux se reproduisirent avec la même intensité, on hésitait à continuer la scopolamine morphine à cause du mauvais état du cœur, les autres hypnotiques courants ayant échoué, on essaya le phényléthylbarbiturate de quinine, à la dose journalière de 0,10 cgr., puis 0,15 cgr., par pilules de 0,05 cgr.

La sédation des phénomènes anxieux apparut dès le début, mais se manifesta nettement à la dose de 0,15 cgr., le sommeil se manifesta à la dose de 0,20 cgr., soit avec 0,08 cgr. de barbiturique.

OBSERVATION III

M. René, 45 ans, paralytique général, présente une agitation désordonnée qui résiste aux hypnotiques habituels.

Très difficile à maintenir, le malade s'épuise et s'achemine vers le marasme nerveux.

Le phényléthylbarbiturate de quinine aux doses journalières successives de 0,10 et 0,15 cgr., calme le malade et lui permet de dormir.

OBSERVATION IV

Mme Jeanne J..., 49 ans, sans professsion.

Diagnostic et état actuel : présente un syndrome anxieux, avec insomnie intermittente et idées de suicide; l'insomnie devient totale aux moments des règles.

A partir du 20 juin 1937, nous lui faisons prendre 0,10 cgr pro die, de phényléthylbarbiturate de quinine, correspondant à une dose de 0,04 cgr. de barbiturique.

Ce traitement a ramené le sommeil qui est calme, et le réveil est euphorique.

OBSERVATION V

Mme A. R..., 35 ans, employée.

Depuis un mois environ, elle se plaint de céphalée violente, elle a perdu l'appétit et ne peut plus dormir.

L'examen des organes ne révèle rien à signaler.

Le 14 septembre, elle prend une pilule de 0,05 cgr. de phényléthylbarbiturate de quinine : la malade dort 4 heures environ.

Les deux jours suivants : même dose, la malade dort toute la nuit. Cependant, pendant la journée, la malade accuse des cépalées violentes.

Le 17 septembre, elle prend 0,10 cgr. de phényléthylbarbiturate de quinine, elle a un sommeil nor-

mal et les céphalées sont moins violentes le lendemain.

Le 18 septembre, même dose, même résultat.

Le 19 septembre : pas d'hypnotique; insomnie suivie de céphalée violente.

Du 20 au 30 septembre : 0,10 cgr. chaque soir, sommeil normal, pas de trouble. Peu à peu, la céphalée a disparu, l'appétit est revenu, l'état général s'est amélioré. La tension artérielle s'est toujours maintenue aux environs de 12-6. Il ne subsiste plus aucun trouble, on cesse le traitement.

OBSERVATION VI

L. Gi..., 48 ans, charretier, éthylique ancien.

Au moment où nous voyons le malade, il présente une crise typique de *délirium tremens*; hallucinations -auditives et visuelles, agitation motrice intense, trémulation de la langue, cris.

Nous arrivons à lui faire prendre 3 pilules de 0,05 cgr., soit 0,15 cgr. de phényléthylbarbiturate de quinine, qui amènent le sommeil au bout de trois quarts d'heure.

Au réveil, le malade délire encore, mais l'agitation est bien moindre.

Le traitement est continué à la même dose pendant une semaine. Le sommeil est régulier et tranquille chaque nuit.

OBSERVATION VII

Jules Douil..., 57 ans, hémiplegie droite qui remonte à dix-huit mois. Actuellement on se trouve en présence d'une hémiplegie spasmodique, accompagnée de sinistrose avec délire de persécution et de revendication à type onirique.

Le 30 mai, on lui donne 2 pilules soit 0,10 cgr. de phényléthylbarbiturate de quinine.

Dès le lendemain, on constate que le malade est plus calme, le traitement est continué à la même dose les jours suivants et dès le 4 juin, le malade arrive à prendre un sommeil de 5 à 6 heures.

Sa tension artérielle qui était de 17-12 le 30 mai, est de 15-12 le 9 juin

OBSERVATION VIII

M. Chevall..., Albert, cantonnier, est entré dans le service le 14 décembre. Ethylique ancien.

On se trouve en présence d'une cirrhose de Laënnec, à son début. Le malade est insomniaque et a des nuits agitées, se lève très souvent et déplace les objets de ses voisins de lit.

Nous lui faisons prendre 0,10 cgr. de phényléthylbarbiturate de quinine, une heure après le repas du soir.

Dès les premiers jours, nous constatons que le ma-

lade est plus calme, il ne se lève plus la nuit et prend 5 à 6 heures de sommeil.

Nous ne constatons aucune manifestation de somnolence et d'abrutissement au réveil.

Nous continuons le traitement pendant 13 jours, à la même dose, avec des résultats toujours aussi favorables.

2° INSOMNIES DOULOUREUSES

La douleur est un des symptômes contre lesquels le médecin a également le plus souvent à lutter.

Dans les cas où le traitement étiologique est impossible, soit qu'il n'en existe pas d'efficace, soit que la cause de la douleur elle-même soit inconnue, il est encore souvent utile, et l'on peut dire nécessaire d'instituer une thérapeutique pour calmer le plus rapidement possible le malade et attendre que le traitement causal de l'affection ait produit son effet.

OBSERVATION I

Mme R..., 34 ans, entre à l'hôpital le 5 octobre, pour kyste hydatique du poumon.

Elle a déjà été opérée de lithiase biliaire.

Depuis quelque temps, elle fait des vomiques avec membranes kystiques et quelquefois l'on trouve des kystes hydatiques complets.

La radiographie localise difficilement une ombre kystique. La malade souffre beaucoup et la morphine lui est administrée en piqûres depuis 15 jours; celles-ci sont continuées pendant un mois, la malade ne peut plus s'en passer, et il semble qu'elle est devenue nettement morphinomane.

L'intervention a lieu le 27 novembre : résection des cinquième et sixième côtes droites. Incision pleurale et pulmonaire. Le kyste est environ à 7 centimètres de profondeur.

Ouverture et évacuation du liquide fétide et de nombreuses hydatides. On met deux drains.

Dans la journée, on administre 2 centimètres cubes de morphine. Les deux jours qui suivent, deux centimètres cubes de morphine.

Le 30 novembre et le 1^{er} décembre : 1 cc. de morphine.

Le 2 décembre, on cesse la morphine.

La malade est très agitée dans la nuit et réclame sans cesse une piqûre.

Le 3 décembre, on fait un demi cc. dans la soirée et on fait prendre une pilule de 0,05 cgr. de phényl-éthylbarbiturate de quinine.

On obtient une nuit calme.

Les quinze jours suivants on donne 0,10 cgr. de phényl-éthylbarbiturate de quinine, soit 0,04 cgr. de barbiturique et la malade déclare avoir bien reposé.

Le 19, on cesse la médication et le sommeil est plus difficile.

On redonne 0,05 cgr. du médicament, soit 0,02 cgr.

de barbiturique, pendant 3 jours, puis on cesse complètement : la malade est réhabituée au sommeil, et ne se plaint plus de ce côté.

Pendant tout le traitement, aucun trouble digestif ni urinaire n'apparaît. La tolérance au médicament est parfaite.

OBSERVATION II

(Observation recueillie dans le Service de M. le Professeur LOEPER, Salle Brissaud).

M. Br..., 33 ans, présente une sciatique rebelle depuis mai 1936, en avril 1937, une crise est apparue avec douleurs radiantes très pénibles engendrant chez ce malade une insomnie qui ne fait qu'accroître l'irritabilité de son caractère.

A cette date, nous lui administrons 0,10 cgr. de phényléthylbarbiturate de quinine, à répartir en deux prises matin et soir. Nous lui prenons sa tension qui est de 17 1/2 pour le maxima et 11 1/2 pour le minima.

Après 15 jours de traitement, on constate une amélioration très nette de son caractère, et il arrive à garder le sommeil 5 heures consécutives.

On ne constate aucune somnolence diurne, sa tension n'a guère variée, elle est de 17-12.

OBSERVATION III

M. D..., 36 ans, garçon de brasserie, aucun antécédent. Souffre depuis deux mois du membre inférieur droit sur le trajet du sciatique, la marche augmente la douleur et le repos la fait diminuer.

Point de Valleix douloureux, signe de Lasègue positif. Léger abaissement du pli fessier.

Le 10 janvier, on lui fait prendre 0,10 cgr. de phényléthylbarbiturate de quinine, soit 0.01 cgr. de barbiturique, vers 9 heures du soir; le malade déclare avoir somméillé et moins souffert; mais pas de vrai sommeil.

Le 11, 0,10 cgr. de phényléthylbarbiturate de quinine, à 10 heures du soir; le malade s'endort, s'éveille vers minuit et se rendort presque aussitôt jusqu'au matin.

Les jours suivants, même dose, même résultat.

Nous n'avons jamais constaté pendant le traitement de somnolence diurne.

OBSERVATION IV

M. Ejo..., entré le 11 décembre 1937, avec diagnostic de tabès. Troubles de la sensibilité subjective; douleurs lancinantes et fulgurantes aux membres inférieurs, particulièrement au niveau des mollets.

Crises viscérales gastriques par intervalle. Pendant

son séjour à l'hôpital, on donne au malade 0,10 cgr. de phényléthylbarbiturate de quinine, grâce auquel il dort, calme pendant la nuit.

En même temps, on institue un traitement arsénical et hydrargyrique très énergique, qui améliore très notablement son état et le malade quitte l'hôpital.

Aucun trouble à noter du fait de la médication hypnotique.

OBSERVATION V

M. L. C..., 59 ans, employé de chemin de fer, entré à la clinique chirurgicale le 19 mai, pour hernie inguinale double.

Neurasthénie légère avec insomnie.

Intervention le 21 mai. Les 21 et 22 mai, insomnie douloureuse, traitée par les opiacés.

Le 23 mai, la douleur a disparu, mais l'insomnie persiste. Une pilule de 0,05 cgr. de phényléthylbarbiturate de quinine le soir, amène 3 heures de sommeil.

Le 24, le malade éprouvant de la difficulté à pouvoir s'endormir, on lui fait prendre une dose de 0,10 cgr. du produit et il dort pendant 5 ou 6 heures sans interruption. Les 25, 26, 27 et 28, après ingestion de la même dose, il dort régulièrement pendant 6 heures environ chaque nuit. Les 29 et 30, on réduit la dose de moitié et le malade dort aussi bien.

A partir du 31, il s'endort naturellement sans rien prendre et passe d'excellentes nuits.

OBSERVATION VI

Mlle J..., 44 ans, sans profession, entrée le 24 mai à la clinique chirurgicale, pour un volumineux fibrome sous-séreux.

Tempérament nettement anxieux.

Le 27, veille de l'intervention, l'anxiété est à son comble, elle cherche vainement un sommeil et envisage l'avenir avec une grande appréhension.

Pour calmer ses préoccupations, nous lui faisons absorber 0,10 cgr. de phényléthylbarbiturate de quinine, en une demi-heure, la malade s'endort d'un sommeil bienfaisant, qui dure jusqu'au matin.

A son réveil, son pessimisme a disparu : elle envisage courageusement la perspective de l'intervention immédiate et se montre maintenant pleine d'espoir.

Le 28, hystérectomie subtotale.

Le 28 et le 29, insomnie douloureuse.

Le 30, on lui fait prendre 0,10 cgr. de phényléthylbarbiturate de quinine, on obtient un sommeil normal.

Le 31 mai, 1^{er} et 2 juin, l'insomnie ayant fait sa réapparition, nous donnons 0,10 cgr. du produit et les nuits correspondantes sont excellentes.

Le 3 juin, sommeil nature spontané.

Les 4 et 5, la malade doit prendre 0,05 cgr. de phényléthylbarbiturate de quinine, assez tard pour pou-

voir s'endormir. Elle repose ensuite toute la nuit jusqu'au matin.

A partir du 6 juin, la malade a retrouvé son sommeil normal et dort sans rien prendre.

OBSERVATION VII

M. Louis Allov..., 78 ans, tremblement sénile très accentué. Insomnie, avec sensation de brûlure dans les jambes qui empêche tout sommeil.

Nous lui faisons prendre tard dans la soirée 0,10 cgr. de phényléthylbarbiturate de quinine.

Dès le 4^e jour du traitement, le sommeil apparaît, calme et prolongé, les sensations nocturnes de brûlures ont disparu. Tension artérielle 13-9 sans changement.

3° INSOMNIES AU COURS DES AFFECTIONS FEBRILES DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE ET CHEZ LES CARDIAQUES

Au cours de ces affections, l'insomnie est aussi un symptôme très fréquent, due, suivant les cas, à la fièvre, aux toxines microbiennes, à la toux, aux sueurs profuses, à la dyspnée, aux palpitations.

Chez ces malades, le traitement symptomatique de l'insomnie, bien plus encore que dans certains cas

du groupe précédent, passe au second plan dans l'ordonnance du médecin.

Néanmoins un hypnotique efficace et peu toxique peut être très utile en procurant au malade un repos souvent bien nécessaire et en calmant ainsi l'agitation provoquée par des nuits sans sommeil.

OBSERVATION I

(Observation recueillie dans le Service de M. le Professeur LOEPER, Salle Brissaud).

M. Roule... Ce malade âgé de 40 ans, porteur d'adénopathie, fortement suspect de bacilliose, avait une température oscillant entre 37°8 et 39°4, s'accompagnant d'un état général déficient et d'insomnie fébrile persistante.

Soumis à un traitement par l'antigène méthylique, la température semble toujours osciller aux environs de 38°, 39°.

Eréthisme cardiaque très prononcé, avec nombreuses extrasystoles.

T. A. 10-5 1/2. L'insomnie persiste.

Nous lui faisons prendre par voie buccale, 0,10 cgr. de phényléthylbarbiturate de quinine en pilules, le soir, une heure après le repas.

Dès le deuxième jour, le malade nous dit avoir pris 4 heures de sommeil, accompagné de quelques cauchemars.

Le traitement est continué à la dose de 0,10 cgr.

pro die, pendant 20 jours. Le malade présente des sueurs nocturnes abondantes, mais parvient à prendre 5 à 6 heures de sommeil entrecoupé de réveils brusques.

Son état général reste stationnaire, la courbe thermique semble amorcer un fléchissement.

Sa tension artérielle se maintient à 11-6.

Les palpitations cardiaques ont disparu.

OBSERVATION II

(Observation recueillie dans le service de M. le Professeur LOEPER, Salle Chauffard).

Mlle Bal..., 19 ans.

Périthrénite à manifestation hépatique.

La malade présente des douleurs marquées à la toux, et dans les mouvements respiratoires de grande et de moyenne amplitude.

L'amaigrissement est marqué et progressif.

La température oscille entre 39° et 39°5.

On pense à la bacillose.

On réveille des points douloureux intercostaux; à l'auscultation : une respiration diminuée à droite, avec égophonie. La radiographie met en évidence une lame de liquide péri-diaphragmatique. On pense avoir à faire probablement à une bacillose sus et sous-diaphragmatique.

La malade est insomniaque et prend difficilement quelques heures de sommeil, une nuit sur deux. Éréthisme cardiaque très accentué.

Nous lui faisons administrer une pilule de 0.05 cgr. matin et soir de phényléthylbarbiturate de quinine, pendant 5 jours; nous obtenon une légère amélioration; le sixième jour nous faisons prendre 0.10 cgr. le soir, deux heures après le repas.

Le lendemain, la malade dit avoir pris 5 heures de sommeil consécutives et avoir eu un réveil euphorique dépourvu de torpeur et de lassitude. La température matinale avait baissé d'un demi degré sur la veille, peut-être en rapport avec l'action anti-thermique de la quinine.

OBSERVATION III

G. M..., 22 ans.

Dans les antécédents, on note deux frères morts bacillaires. Entré à l'hôpital le 6 janvier. A l'examen : poussée congestive hémoptoïque récente, infiltration du sommet droit. Points de côté fréquents. Douleurs spontanées dans les muscles des fosses sus et sous-épineuses.

Sueurs nocturnes abondantes. Température entre 37°8, 38°4.

Quand le malade se plaint de ne pouvoir dormir, on lui donne 0,05 cgr. de phényléthylbarbiturate de quinine qui rétablissent le sommeil d'une façon normale.

OBSERVATION IV

Mlle M. L..., 17 ans, entrée à l'hôpital pour toux, points de côté, amaigrissement marqué.

Le diagnostic de tuberculose ulcéro-caséuse a été posé.

A l'examen : tuberculose pulmonaire, avec lésions ulcéro-caséuses à évolution rapide, localisées à gauche. Un essai de pneumothorax artificiel a été tenté, mais en vain, le décollement restant incomplet.

Le point de côté et la toux, en même temps que la fièvre empêchent la malade de dormir. Température entre 37°5, 39°.

On prescrit 0,10 cgr. de phényléthylbarbiturate de quinine, ce qui donne un bon résultat, sans aucun signe d'intolérance. On peut ainsi adoucir les derniers jours de la malade qui meurt le 8 mars.

OBSERVATION V

Mme Marie R..., 66 ans, cuisinière, est entrée à l'hôpital se plaignant de vertiges, céphalées, insomnies depuis deux ans.

Le diagnostic d'aortite syphilitique a été posé.

Le traitement spécifique institué amende notablement les principaux symptômes, principalement céphalée et vertige. Mais l'insomnie n'étant nullement influencée et s'accompagnant d'éréthisme cardiaque

pénible, on décide de faire prendre en outre à la malade, chaque soir, 0,05 cgr. de phényléthylbarbiturate de quinine.

Dès les premières nuits, l'insomnie rétrocede et la malade dort paisiblement pendant un temps variant de 5 à 7 heures. Au bout de 3 semaines de ce traitement mixte, on a obtenu une sédation à peu près complète des vertiges et des céphalées. Le retour au sommeil normal est obtenu après un mois de traitement.

Le réveil est agréable, sans lassitude ni torpeur.

La malade quitte le service le 10 juin, très améliorée, pendant tout le temps du traitement, il n'a été constaté aucun trouble gastro-intestinal, et des analyses d'urine répétées n'ont rien révélé d'anormal du côté de l'appareil rénal.

VI

ACTION ANTI-EPILEPTIQUE

Le traitement médicamenteux de l'épilepsie a été transformé par l'introduction en thérapeutique des barbituriques, et la phényléthylmalonylurée constitue encore le médicament de choix indiscuté.

Néanmoins, nous avons tenté de faire bénéficier certains épileptiques, mis en observation, du renforcement de l'action de la phényléthylmalonylurée, par la quinine, renforcement qui s'était déjà manifesté dans les observations citées plus haut.

En effet, on sait que, lorsque la phényléthylmalonylurée est prise à dose suffisante et amène la disparition complète des crises et des vertiges, il existe une dose minima, précise au centigramme, au-dessous de laquelle on ne peut descendre sans voir la réapparition immédiate des accès.

Si, par exemple, certains épileptiques se trouvent en équilibre gardénalique avec 0,30 cgr., 0,20 cgr. ou 0,10 cgr. de phényléthylmalonylurée, tout essai de diminution à 0,25 cgr., 0,18 cgr. ou 0,08 cgr. amène la reprise des crises.

Or, en tenant compte de ces notions d'équilibre gar-

dénalique et de la dose minima nécessaire, nous avons noté, au cours des observations qui vont suivre, que la substitution du phényléthylbarbiturate de quinine à la phényléthylmalonylurée seule semble réaliser un abaissement du niveau de cet équilibre, comme le prouve la diminution de la dose de barbiturique administrée.

Dans une de nos observations nous avons pu abaisser la dose de barbiturique nécessaire, de 0,20 cgr. à 0,16 cgr., mais un essai d'abaissement à 0,14 cgr. amenait une réapparition des vertiges.

D'autre part, chez deux petits épileptiques, ne présentant qu'une à trois crises par mois, nous avons constaté la suppression durable des troubles avec des doses de 0,10 cgr. et de 0,20 cgr. de phényléthylbarbiturate de quinine, soit : avec 0,04 cgr., d'une part, et 0,08 cgr., d'autre part, de phényléthylmalonylurée en combinaison avec la quinine.

Il est à noter qu'une dose de 0,12 à 0,15 cgr. de phényléthylmalonylurée seule était nécessaire antérieurement pour obtenir la suppression des symptômes comitiaux, chez ces malades.

Il est avantageux de pouvoir, par l'essai du phényléthylbarbiturate de quinine, chez les épileptiques, diminuer la dose de barbiturique ingérée, tout en conservant l'équilibre thérapeutique.

D'autre part, il nous paraît intéressant de signaler une diminution importante des phénomènes d'intolérance, de la somnolence, ou de l'abrutissement; il

semble même qu'il y a une amélioration de l'état psychique.

Enfin, l'usage du phényléthylbarbiturate de quinine devrait, du fait de la faible quantité de barbiturique ingéré, diminuer les risques d'intoxication et de barbiturisme chronique.

Ainsi, nous n'avons jamais eu à enregistrer chez nos malades aucun des symptômes que l'on a décrits comme des manifestations de barbiturisme chronique tels que : rhumatismes chroniques, douloureux, ankylosants ou éruptions polymorphes avec érythrodermie.

OBSERVATION I

M. R..., 25 ans, employé de commerce, depuis l'âge de 18 ans, présente des crises comitiales, à raison de une à deux par mois.

Dans l'enfance, il a été victime d'un traumatisme cranien. Dans ses antécédents familiaux, on ne trouve aucune épilepsie. Il a été traité au bromure pendant 3 ans, sans résultat définitif. Plus tard, il a été mis à la phényléthylmalonylurée, pendant un an, à raison de 0,12 à 0,15 cgr. pro die, les crises n'ont jamais complètement disparu.

Cependant, le malade est resté parfois deux mois sans en avoir.

Nous lui avons fait prendre 0,10 cgr. de phényléthylbarbiturate de quinine, soit 0,04 cgr. de phényléthylmalonylurée, pendant 20 jours par mois.

Le premier mois, il présenta une seule crise.

Depuis cette date, aucune crise et aucun vertige n'est réapparu.

Le traitement dure depuis un an et demi.

Le malade est euphorique et ne se plaint d'aucun trouble d'intolérance. Il exerce sa profession, sans aucune difficulté et sans aucun ralentissement psycho-moteur.

OBSERVATION II

M. Sej..., 45 ans, le début de ses crises remonte à l'âge de 36 ans. Pas d'antécédents familiaux.

Actuellement il présente deux à trois accès par mois, et quelques vertiges.

Avec 0,15 cgr. de phényléthylmalonylurée, on obtient la suppression des crises, mais il présente des douleurs à type rhumatismal surtout musculaires, sorte de courbature douloureuse survenant de préférence dans la région lombaire.

Au début du traitement, le malade a eu une éruption prurigineuse qui a duré plus d'un mois et demi. Nous lui avons fait prendre en cachets 0,40 cgr. de phényléthylbarbiturate de quinine, puis progressivement nous sommes descendu à la dose de 0,20 cgr., pro die, soit 0,08 cgr. de phényléthylmalonylurée. Pendant deux mois de ce traitement, le malade n'a présenté qu'un accès léger et trois vertiges. L'accès coïncidait avec une sortie et des excès alcooliques

probables; un vertige est apparu après 3 jours de suspension de médication. Très amélioré à tous points de vue, il a pu reprendre sa place de comptable.

OBSERVATION III

M. Brun... André, âgé de 32 ans, ouvrier agricole, entré le 7 novembre à l'hôpital.

La première crise d'épilepsie remonte à l'âge de 20 ans au Conseil de révision.

Depuis cette date, les crises se renouvellent, tous les deux mois, à raison de une à deux par mois.

Pas d'antécédents familiaux.

Soumis à un traitement par la phényléthylmalonylurée, à la dose de 0,10 cgr. pro die, le malade se trouve en équilibre avec suppression de ces crises.

Par contre, on note un état de torpeur et de somnolence diurne très marqué. On substitue à ce traitement 0,10 cgr. de phényléthylbarbiturate de quinine en comprimés, pro die, soit 0,04 cgr. de barbiturique.

Immédiatement, dès les premiers jours du traitement, le malade se sent plus euphorique et n'accuse aucune lassitude et aucune torpeur.

Nous n'avons chez ce malade constaté aucune réapparition de crises, pendant la continuation de ce traitement, qui a duré 4 mois.

OBSERVATION IV

M. Lub..., 26 ans, présente depuis l'âge de 14 ans, des crises comitiales à raison de 2 à 3 par semaine, avec de nombreux vertiges.

Avec 0,20 cgr. de phényléthylmalonylurée, associée à un gramme de tartrate borico-potassique pro die, on a obtenu une suppression des crises, mais la somnolence est très accentuée.

T. A. : 12-7.

Urines 1.200 cc. par 24 heures.

Ce malade est soumis à un traitement par le phényléthylbarbiturate de quinine, à la dose de 0,50 cgr. en cachets, dose correspondant à 0,20 cgr. de phényléthylmalonylurée.

Les résultats sont bons à tous points de vue.

Déjà la disparition de la somnolence diurne permet de penser à une meilleure tolérance.

Progressivement, on arrive à la dose de 0,40 cgr. de phényléthylbarbiturate de quinine, soit 0,16 cgr. de phényléthylmalonylurée, sans que les crises réapparaissent.

La T. A. : 11-7.

Le malade reprend du poids. Il n'accuse alors ni abrutissement ni somnolence diurne, ni bourdonnements d'oreilles.

Nous avons essayé la dose de 0,35 cgr. de phényléthylbarbiturate de quinine, soit 0,14 cgr. de phényl-

éthylbarbiturique, mais l'apparition de vertiges faisant craindre le retour offensif des crises, nous a obligé de revenir aux doses de barbiturique antérieures.

OBSERVATION V

M. Zinne..., 59 ans, épilepsie remontant à l'enfance.

Il présente actuellement 4 à 5 crises par mois.

Traité par la phényléthylmalonylurée, à la dose de 0,20 cgr., il est en équilibre; des tentatives d'abaissement ont échoué, les crises réapparaissant avec 0,18 cgr.

Nous lui faisons d'abord prendre 0,50 cgr. en cachets de phényléthylbarbiturate de quinine correspondant à 0,20 cgr. de phényléthylmalonylurée. Ce traitement dure un mois, sans aucune crise et sans aucun vertige.

T. A. : 16-11.

Urines : 1.000 cc. par 24 heures.

Pas d'albumine, pas de sucre.

Progressivement, le malade est mis à la dose de 0,40 cgr. de phényléthylbarbiturate de quinine, pro-die, maintenue pendant un mois, dose correspondant à 0,16 cgr. de phényléthylmalonylurée. Aucun accès n'apparaît, ni aucun vertige. Pas de bourdonnements d'oreilles.

Le mois suivant, on tente de lui administrer la dose de 0,18 cgr. de phényléthylmalonylurée, seule, qui, de nouveau, aboutit à la réapparition d'un accès.

Il fut immédiatement remis à la dose initiale de phényléthylmalonylurée, soit 0,20 cgr., puis progressivement remis à la dose de 0,40 cgr. de phényléthylbarbiturate de quinine, pendant 2 mois. Le résultat s'est maintenu favorable.

Par la suite, nous avons tenté de diminuer encore la dose de phényléthylbarbiturate de quinine, actuellement le malade en prend 0,35 cgr. pro die, de ce fait, sa ration de phényléthylmalonylurée est réduite à 0,14 cgr. et nous n'avons vu réapparaître aucune crise. Nous n'avons noté qu'un vertige deux jours après cette nouvelle diminution de dose.

Nous n'avons jamais enregistré aucun symptôme d'intolérance.

VII

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

Pour cette expérimentation clinique, nous avons utilisé le phényléthylbarbiturate de quinine sous la forme de pilules de 0,05 cgr. chez les insomniaques, et sous la forme de cachets chez les épileptiques.

Chaque pilule de 0,05 cgr. correspond environ à 0,03 cgr. de quinine base et 0,02 cgr. de phényléthylmalonylurée.

Contre l'insomnie, on prescrit de une à trois pilules en se couchant, ou une pilule avant le repas du soir et une à deux pilules au coucher.

Contre l'épilepsie, on administre un cachet de phényléthylbarbiturate de quinine avant le repas du matin, de midi et du soir.

CONCLUSIONS

I. — Les barbituriques, tout en étant des médicaments précieux, présentent des inconvénients, surtout dans les cures prolongées. Il était donc rationnel de chercher un dérivé moins toxique, dans lequel l'action de la malonylurée fut potentialisée.

Le Phényléthylbarbiturate de quinine présente cet avantage.

II. — L'étude pharmacodynamique de ce produit montre que sa toxicité est négligeable par rapport aux doses thérapeutiques efficaces. Il n'exerce aucune action nocive sur les divers organes et il présente trois particularités avantageuses, au point de vue de son emploi chez les insomniaques :

Il est hypotenseur, antithermique et modérateur du péristaltisme intestinal.

III. — Chez l'homme, comme chez l'animal, la quinine potentialise l'action hypnotique de la malonylurée, de sorte que le phényléthylbarbiturate de quinine procure le sommeil à des doses faibles de barbiturique (0,02 à 0,06 cgr.). Il est indéniable que cette particularité constitue un avantage précieux pour un usage prolongé du médicament.

IV. — Il est actif contre les insomnies nerveuses, douloureuses et fébriles.

V. — Chez les épileptiques, le phényléthylbarbiturate de quinine agit suivant la même modalité, mais à moindre dose de barbiturique que la phényléthylmalonylurée.

VI. — L'usage du médicament aux doses habituelles ne provoque aucune intolérance, aucun accident de barbiturisme aigu ou chronique. Le lendemain de son usage, le malade n'éprouve ni somnolence ni abrutissement.

VII. — On l'administre, chez les insomniques, à la dose de 0,05 à 0,15 egr. (soit 0,02 à 0,06 egr. de barbiturique), en pilules, à prendre le soir en se couchant; chez les épileptiques, à la dose de 0,10 à 0,40 egr. (soit 0,04 à 0,16 egr. de barbiturique), en pilules ou cachets avant les repas, en deux ou trois prises réfractées.

Vu :
LE DOYEN,
TIFFENEAU.

Vu :
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
GUILLAIN.

Vu et permis d'imprimer :
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- H. BUSQUET. — Les hypnotiques modernes. Les ureides. (*La Médecine*, août 1924.)
- H. BUSQUET et Ch. VISCHNIAC. — Action pharmacodynamique du Phényléthylbarbiturate de Yohimbine. (*Bull. Soc. therap.*, mars 1935.)
- Contribution à l'étude de l'action vaso-dilatatrice de la Quinine.
- Effet cardio-vasculaire du phényléthylbarbiturate de Quinine. (*C. R. Soc. Biolog.*, juin 1935.)
- H. BUSQUET. — Automatisme rythmique du muscle de sangsue, par le phényléthylbarbiturate de quinine, sa résistance au chlorure de potassium. (*C. R. Soc. Biolog.*, juin 1937.)
- BAYER. — *Chem. Centralblatt*, 1912, brevet allemand n° 247.188.
- BÉRIEL. — Barbiturisme aigu et chronique. (*Journal « La Clinique »*, janvier 1938.)
- CARNOT et TIFFENEAU. — Sur un nouvel hypnotique de la série barbiturique. (*C. R. hebdomadaire des séances de l'Académie des Sciences*, juillet 1922.)
- CHIRONE V. — *Lo Sperimentale*, 1874, t. 34, p. 129.
- FISCHER et Von MEHRING. — Ueber eine neue klasse Von Schlagmitteln. (*Therap. der Gegenwart*, 1903.)
- HAMET R. — Démonstration sur l'animal entier de l'action vaso-dilatatrice de la quinine. (*C. R. Soc. Biolog.*, janvier 1935, t. 118, p. 231.)

KOBERT R. — *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.*, 1887, t. 22, p. 93.

LOEPER. — *Thérapeutique médicale. Système Nerveux*, 1935, t. 8, p. 45, 223.

MAILLARD et RENARD. — Un nouveau traitement de l'Epilepsie. (*Presse Médic.*, 11 mars 1925.)

MERCIER et J.-H. MERCIER. — *C. R. Acad. Sciences*, 1933, p. 941, t. 197.

NELSON. — *Arch. Intern. de Pharmacodyn.*, 1927, t. 33, p. 186.

A. SZTANKAY et L. BÖSZE. — Ueber Chinium aethylphenylbarbituricum compositum ein neues hypnotikosedativum. *Pharmaz. zentralhalle für Deutschland.*, (1934, t. 75, p. 707).

CONGRÈS NEUROLOGIQUE 1903. — (Traitement de l'agitation et de l'insomnie. *Med. Mod.*, 1903.)

TIFFENEAU et ANDELY. — Contribution à l'étude de la fonction hypnotique. (*Bull. des Sc. Pharmacol.*, mai 1921.)

THOMSON. — *Inaug. Dissertat. Dorpat.*, 1886.

TABLE DES MATIERES

Introduction	11
I. — Historique	15
II. — Préparation	17
III. — Composition	19
IV. — Etude Pharmacodynamique	23
1° Toxicité	23
2° Action Hypnotique	24
3° Action Cardiaque	25
4° Action Vaso-dilatatrice	26
5° Action sur les organes à fibres lisses et striées	29
6° Actions diverses	32
V. — Etude clinique du Phényléthylbarbiturate de quinine	33
1° Insomnies nerveuses	35
2° Insomnies douloureuses	41
3° Insomnies au cours des affections fébri- les chez les cardiaques	47
VI. — Action anti-épileptique	53
VII. — Posologie et mode d'emploi	61
Conclusions	63
Bibliographie	65



IMPRIMERIE SPECIALE
DE
MM. VIGOT Frères





